

Khusna, et al, Optimasi Komposisi Pelarut Gliserin dan Propilen Glikol terhadap Disolusi Tablet

Optimasi Komposisi Pelarut Gliserin dan Propilen Glikol terhadap Disolusi Tablet Meloksikam Metode Likuisolid Menggunakan *Simplex Lattice Design*

(Optimization Composition of Glycerin and Propylene Glycol Solvent on Dissolution of Meloxicam Tablet with Liquisolid Method Using Simplex Lattice Design)

Yudistirawati khusna, Eka Deddy Irawan, Lusia Oktora Ruma Kumala Sari
Fakultas Farmasi Universitas Jember
Jln Kalimantan No. 47 Jember 68121
e-mail korespondensi: yudistirakhusna@gmail.com

Abstract

Meloxicam is Non Steroid Inflammation Drugs (NSAID) that inhibit cyclooxygenase-2 (COX-2). Meloxicam has poor solubility in water. The drug that has poor solubility, need to be modified to increase the solubility. The technique that can increase the solubility is liquisolid technique. The research aim was to develop tablet formulation of meloxicam by increasing the solubility using liquisolid method. This liquisolid tablet used combination of propylene glycol and glycerin as nonvolatile solvent to increase meloxicam release. The liquisolid tablets were evaluated for physical chemical characteristics e.g. homogeneity level, drug content uniformity, friability, hardness, disintegration time and in vitro drug release. Optimization composition of propylene glycol and glycerin used simplex lattice design method with nonvolatile solvent as a factor and dissolution efficiency (DE_{60}) as response. The use of propylene glycol and glycerin will increase drug release. Optimum composition of propylene glycol and glycerin resulting optimum dissolution efficiency (DE_{60}) between 78,88 – 88,48 % was propylene glycol with concentration of 0-15 mg and glycerin with concentration of 0-15 mg in 300 mg of tablet.

Keyword: meloxicam, liquisolid, propylene glycol, glycerin, simplex lattice design

Abstrak

Meloksikam merupakan obat golongan *Non Steroid Inflammation Drugs* (NSAID) yang bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Meloksikam memiliki kelautan yang sukar dalam air. Obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air, perlu dilakukan modifikasi untuk meningkatkan kelarutannya dalam pembuatan sediaan farmasi berupa tablet. Salah satu teknik yang dapat meningkatkan kelarutan suatu obat adalah pembuatan tablet dengan teknik likuisolid. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formulasi meloksikam dengan peningkatan kelarutan menggunakan metode likuisolid. Tablet likuisolid ini menggunakan kombinasi propilen glikol dan gliserin sebagai pelarut non volatil untuk meningkatkan pelepasan meloksikam. Tablet likuisolid dievaluasi karakteristik kimia fisika seperti uji homogenitas, keseragaman kandungan obat, kerapuhan, kekerasan, waktu hancur, dan pelepasan in vitro. Optimasi komposisi propilen glikol dan gliserin menggunakan metode *simplex lattice design* dengan pelarut non volatil sebagai faktor dan *dissolution efficiency* (DE_{60}) sebagai respon. Komposisi optimum propilen glikol dan gliserin yang menghasilkan *dissolution efficiency* (DE_{60}) antara 78,88% sampai 88,48% adalah propilen glikol antara 0-15 mg sementara gliserin antara 0-15 mg dalam 300 mg tablet.

Kata kunci: meloksikam, likuisolid, propilen glikol, gliserin, *simplex latttice design*

Pendahuluan

Meloksikam merupakan derivat enolat yang memiliki efek terapi analgesik dan antiinflamasi. Obat yang termasuk dalam golongan *Non Steroid Anti Inflammation Drugs* (NSAID) ini bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX-2). Meloksikam juga memiliki kelarutan yang sukar dalam air bahkan praktis tidak larut air [1].

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), meloksikam merupakan golongan obat BCS kelas 2 [2]. Obat golongan kelas 2 memiliki karakteristik kelarutan rendah dan permeabilitasnya tinggi [3]. Kelarutan suatu obat berpengaruh terhadap laju disolusi suatu obat sehingga laju disolusi obat menjadi *rate limiting step*-nya golongan obat BCS kelas 2 yang mempengaruhi absorpsi obat [2].

Obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air, perlu dilakukan modifikasi untuk meningkatkan kelarutannya dalam pembuatan sediaan farmasi berupa tablet. Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk mengubah kelarutan obat yang sukar larut dalam air [4]. Salah satu teknik yang dapat meningkatkan kelarutan suatu obat adalah pembuatan tablet dengan teknik likuisolid [5].

Teknik likuisolid adalah salah satu metode untuk meningkatkan disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air [6]. Teknik likuisolid dibuat dengan melarutkan bahan aktif yang lipofil atau sukar larut dalam air dalam pelarut yang *non volatile* seperti propilen glikol, polietilen glikol (PEG) 200 dan 400, gliserin, dan polisorbitat 80 menjadi suspensi atau bentuk cair kemudian diubah menjadi serbuk yang mudah mengalir, *non adherent* dan siap dikompresi setelah penambahan bahan pembawa dan bahan penyalut [7].

Pelarut *non volatile* yang digunakan sebaiknya bersifat inert, dapat campur dengan pelarut organik, viskositas tidak terlalu tinggi, dan memiliki titik didih tinggi. Beberapa pelarut *non volatile* yang dapat digunakan adalah propilen glikol dan gliserin [8].

Propilen glikol merupakan salah satu bahan tambahan dalam sediaan farmasi rute pemberian oral yang berfungsi sebagai pelarut, pengawet, pelarut *non volatile* pada sediaan tablet likuisolid dan pelarut yang dapat meningkatkan kelarutan. Propilen glikol memiliki titik lebur -59°C , titik didih sebesar 188°C kerapatan 1.038 g/cm^3 pada 20°C . Konsentrasi

yang digunakan sebagai humektan sebesar 15% dan sebagai kosolven sebesar 5-80% [9].

Gliserin merupakan salah satu bahan pembawa sediaan solid dan semisolid yang berfungsi sebagai pengawet, kosolven, emolien, humektan, plastisizer, pemanis, dan agen tonisitas. Gliserin memiliki titik didih 290°C , kerapatan yang dimiliki sebesar 1.2656 g/cm^3 , titik lebur sebesar $17,8^{\circ}\text{C}$, dan bersifat higroskopis. Campuran gliserin dengan air, etanol (95%) dan propilen glikol secara kimia stabil [9].

Kombinasi kedua pelarut diharapkan dapat meningkatkan kelarutan obat BCS kelas 2. Komposisi kombinasi pelarut diperoleh dari model *Simplex Lattice Design*. *Simplex Lattice Design* digunakan untuk menentukan optimasi formula pada berbagai perbedaan jumlah komposisi bahan, yang dinyatakan dalam beberapa bagian, dan proporsi komposisi bahan dibuat tetap yaitu sama dengan satu bagian. Perbandingan itu dapat digunakan untuk menentukan profil sifat campuran terhadap disolusi obat berdasarkan rumus yang didapat [10].

Disolusi adalah proses melarutnya suatu obat. Uji disolusi merupakan uji secara in vitro yang mengukur lama pelepasan obat dan berapa banyak obat yang mampu dilepaskan dalam jangka waktu tertentu. Uji disolusi ini berguna untuk mengetahui kelarutan obat dalam tubuh. Uji disolusi secara in vitro ini umumnya dilakukan pada tablet atau kapsul [11].

Penelitian ini bertujuan untuk menguji bioavailabilitas meloksikam yang dibuat dengan teknik tablet likuisolid, serta mengamati efek dari pemberian gliserin dan propilen glikol sebagai pelarut *non volatile*. Penemuan teknik baru dalam pembuatan tablet meloksikam ini diharapkan mampu meningkatkan laju disolusi obat dalam tubuh pasien, jika laju disolusi meningkat maka bioavailabilitas obat dalam tubuh meningkat.

Metode Penelitian

Alat – alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji disolusi (jenis dayung *Pharmeq*), spektrofotometer (*Geneys 10S Uv-Vis Spechtrophotometer*), timbangan (*Adventure Ohaus*), mortir dan stamper, alat penguji sifat alir (corong), alat pencetak tablet (*single punch*), alat uji kekerasan tablet (*Stokes-Monsato Hardness Tester*), alat uji kerapuhan tablet (*Pharmeq Friability Tester tipe TAB*), alat uji waktu hancur tablet, alat-alat gelas dan

perangkat lunak (*software*) *design expert 9.0 trial* sebagai program pengolahan data.

Bahan yang digunakan yaitu meloksikam, gliserin, propilen glikol, avicel ph 102, aerosil, *Sodium Starch Glycolat* (SSG), magnesium stearat dan *aquades*.

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental laboratorik jumlah Gliserin dan Propilen glikol sebagai variabel bebas dan *dissolution efficiency* (DE₆₀) sebagai variabel terikat. Pada penelitian ini dibentuk 4 rancangan formula seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Susunan formula

Bahan	Fungsi	Berat Bahan (mg)			
		Fk	F1	F2	F3
Meloksikam	Bahan aktif	7,5	7,5	7,5	7,5
Aerosil	Bahan Penyalut	7,5	7,5	7,5	7,5
Avicel	Filler-binder	267	252	252	252
<i>Sodium Starch glycolat</i>	Disintegrant	15	15	15	15
Gliserin	Pelarut non volatil	-	15	-	7,5
Propilen glikol	Pelarut non volatil	-	-	15	7,5
Mg Stearat	Lubricant	3	3	3	3
Berat Tablet (mg)		300	300	300	300

Pembuatan campuran serbuk dilakukan dengan cara sebagai berikut: meloksikam dilarutkan terlebih dahulu dengan pelarut *non volatile*, lalu dikeringkan dengan aerosil dan avicel sedikit demi sedikit, kemudian ditambahkan SSG (*Sodium Starch Glycolat*) dan magnesium stearat dan diaduk hingga homogen. Serbuk meloksikam akhir kemudian dilakukan uji sifat alir serta uji keseragaman kandungan dalam serbuk (homogenitas). Tahap berikutnya yaitu pencetakan menjadi tablet. Setelah tablet terbentuk kemudian dilakukan evaluasi tablet yang meliputi uji kekerasan tablet, kerapuhan tablet, uji waktu hancur tablet, uji keseragaman kandungan dalam tablet dan uji disolusi. Setelah pengujian disolusi dapat ditentukan prosentase pelepasan obat keempat formula dan penentuan *dissolution efficiency* (DE₆₀) tablet.

Tablet yang sudah diuji dan dihitung *dissolution efficiency* (DE₆₀) kemudian hasilnya dimasukkan ke dalam *software design expert 9.0.3 trial* untuk mendapatkan formula optimum. Tablet diharapkan dapat memenuhi persyaratan kekerasan tablet 4-8 kg, kerapuhan tablet < 0,8%, waktu hancur < 15 menit dan *dissolution efficiency* (DE₆₀) 78,88% - 88,48%.

Hasil Penelitian

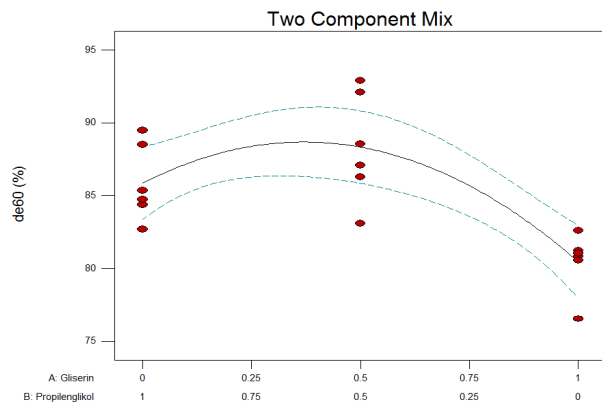
Hasil pengujian dari campuran serbuk yang terbentuk menggunakan metode corong yang menghasilkan waktu alir dan sudut diam, uji menunjukkan sifat dari semua formula tidak memenuhi persyaratan laju alir yang baik. Hasil pengujian menggunakan *tap density* dan *bulk density* menunjukkan campuran serbuk dari semua formula cukup (agak jelek) untuk dapat mengalir. Hasil pengujian keseragaman kandungan dalam serbuk juga menunjukkan bahwa semua formula memenuhi *coefficient variation* (CV) yang dipersyaratkan (<6%) sehingga dapat dikatakan sampel homogen.

Tablet yang sudah terbentuk kemudian mengalami beberapa uji. Hasil pengujian menunjukkan bahwa semua formula memenuhi kriteria kekerasan (4-8 kg) dengan hasil F3>F kontrol>F2>F1 dan kerapuhan (<0,8%) dengan hasil F3>F kontrol>F2>F1.

Hasil uji keseragaman kandungan dalam tablet menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan dengan persyaratan Farmakope Indonesia Edisi IV. Hal ini dapat diketahui dari kadar keempat formula berada dalam rentang 85,0% - 115,0% dan memiliki CV dibawah 6,0%. Hasil uji waktu hancur menunjukkan semua formula memenuhi persyaratan waktu hancur tablet yaitu kurang dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut.

Hasil pengujian disolusi menunjukkan persentase pelepasan obat terbesar yaitu pada F3 dengan rincian dari yang terbesar hingga terkecil F3>F2>F1>F kontrol. Pada perhitungan *dissolution efficiency* (DE₆₀) memperlihatkan hasil yang tidak sebanding dengan hasil uji disolusi. F3 tetap memiliki nilai respon DE₆₀ terbesar dengan rincian F3>F2>F kontrol >F1>. Fkontrol menghasilkan respon *dissolution efficiency* (DE₆₀) lebih besar daripada F1 meskipun pada uji disolusi F1 memiliki persentase pelepasan lebih besar daripada F kontrol.

Setelah dilakukan penentuan *dissolution efficiency* (DE₆₀), tahap berikutnya yaitu memasukkan hasil uji disolusi dengan respon *dissolution efficiency* (DE₆₀) ke dalam *software Design Expert 9.0.3. trial. Software* akan menghasilkan persamaan formula optimum dengan kriteria respon yang diinginkan. Hasil yang diperoleh hanya berupa formula optimum dengan dimensi *spaceny* datar ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1 Grafik kombinasi gliserin dan propilen glikol terhadap *dissolution efficiency* (DE_{60})

Berdasarkan gambar 1, grafik di atas menghasilkan persamaan $Y_1 = 80,45 \text{ Gliserin} + 85,85 \text{ propilen glikol} + 20,69 \text{ Gliserin.propilen glikol}$. Gambar grafik *space* datar memberikan hasil optimasi secara numerik menunjukkan 34 *point prediction* formula dengan nilai *desireability* 1,000 yang dapat dipilih berdasarkan prioritas kebutuhan yang diinginkan. Jumlah gliserin yang dapat memberikan respon optimum berada pada rentang 0 mg sampai 15 mg, sedangkan jumlah propilen glikol yang dapat memberikan respon optimum mulai dari 0 mg sampai 15 mg dalam setiap 300 mg tablet.

Pembahasan

Pengujian sifat alir metode corong menunjukkan tidak ada satupun formula yang memenuhi persyaratan sifat alir yang baik. Sifat alir suatu campuran dipengaruhi oleh sifat dari setiap komponen bahan penyusun campuran seperti bentuk, densitas, dan ukuran partikel [12]. Penurunan laju alir pada ke-4 formula disebabkan oleh beberapa hal, yaitu bahan-bahan penyusun yang terdapat dalam formulasi memiliki ukuran partikel yang relatif kecil sehingga menghasilkan gaya kohesif antar partikel yang tinggi dan adanya peningkatan densitas campuran dikarenakan hasil penjumlahan densitas setiap bahan penyusun. Selain itu penggunaan bahan pengisi avicel dengan proporsi terbesar dalam formula menjadikan bahan ini sebagai penentu sifat alir dari campuran tersebut. Avicel diketahui memiliki *flowability* rendah [13].

Tablet yang sudah terbentuk kemudian mengalami beberapa uji. Hasil pengujian menunjukkan bahwa semua formula memenuhi kriteria kekerasan (4-8 kg) dengan hasil $F3 > F2 > F1$. Hal ini menunjukkan semakin besar kekuatan kempa maka kekerasan tablet semakin meningkat.

Hasil uji waktu hancur menunjukkan semua formula memenuhi persyaratan waktu hancur tablet yaitu kurang dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut. Hasil uji waktu hancur tablet setiap formula tidak berbeda signifikan karena setiap formula memiliki jumlah *Sodium Starch Glycolat* (SSG) sebagai disintegrant yang sama. Disintegrant *Sodium Starch Glycolat* (SSG) menghancurkan tablet melalui aksi porositas dan kapiler. Porositas menjadi jalan masuk cairan ke dalam tablet melalui aksi kapiler sehingga menghilangkan ikatan antara partikel yang dapat menyebabkan tablet hancur.

Hasil pengujian disolusi menunjukkan persentase pelepasan obat terbesar yaitu pada F3 dengan rincian dari yang terbesar hingga terkecil $F3 > F2 > F1 > F_{kontrol}$. Formula 3 memiliki jumlah kombinasi 2 bagian pelarut yang sama, formula ini memiliki % pelepasan yang paling tinggi daripada lainnya. Formula 3 terdiri dari campuran pelarut gliserin dan propilen glikol, kedua pelarut jika dicampur akan stabil secara kimia sehingga dapat meningkatkan % pelepasan meloksikam. Tablet likuisolid meloksikam yang mengandung obat dalam pelarut *non volatile* propilen glikol dan gliserin menjadikan luas permukaan obat meningkat sehingga disolusi atau pelepasan obat meningkat. Obat yang terdisintegrasikan menjadi suspensi atau cairan, partikel obat likuisolid dalam medium terlarut berada dalam bentuk dispersi molekular, sedangkan tablet yang dikompresi secara langsung, partikel obat dalam bentuk termikronisasi. Dispersi molekular dapat meningkatkan luas area permukaan obat sehingga dapat meningkatkan disolusi obat [14].

Formula 2 memiliki persentase pelepasan lebih tinggi daripada formula 1 karena pelarut *non volatile* yang digunakan adalah propilen glikol. Hal ini dikarenakan kelarutan meloksikam terhadap propilen glikol lebih tinggi dibandingkan gliserin sebesar $0,34 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ [15]. Kelarutan propilen glikol yang tinggi dapat mempengaruhi peningkatan obat dalam bentuk dispersi molekular yang meningkatkan luas area permukaan obat sehingga disolusi atau pelepasan obat dengan pelarut propilen glikol lebih tinggi [14].

Kelarutan Formula 1 memiliki % pelepasan lebih tinggi daripada formula kontrol karena pada formula kontrol tidak terdapat pelarut *non volatile* yang dapat meningkatkan persentase pelepasan bahan aktif. Hal itu karena tablet likuisolid memiliki area permukaan dalam bentuk dispersi molekuler yang dapat meningkatkan disolusi yang jauh lebih besar daripada tablet meloksikam kompresi langsung [14].

Pada perhitungan *dissolution efficiency* (DE_{60}) memperlihatkan hasil yang tidak sebanding dengan hasil uji disolusi. F3 tetap memiliki nilai respon *dissolution efficiency* (DE_{60}) terbesar dengan rincian $F3 > F2 > F_{kontrol} > F1 > F_{kontrol}$ menghasilkan respon *dissolution efficiency* (DE_{60}) lebih besar daripada F1 meskipun pada uji disolusi F1 memiliki persentase pelepasan lebih besar daripada F kontrol. Hal ini disebabkan pada menit ke-10 sampai menit ke-40, formula kontrol memiliki prosentase pelepasan yang lebih tinggi daripada formula 1 sehingga dapat meningkatkan nilai *dissolution efficiency* (DE_{60}).

Simpulan dan Saran

Penggunaan gliserin (formula 1 dan 3) dan propilen glikol (formula 2 dan 3) sebagai pelarut non volatil dapat meningkatkan pelepasan obat tablet meloksikam metode likuisolid. Komposisi gliserin untuk memberikan respon optimum adalah 0-15 mg dan jumlah propilen glikol adalah 0-15 mg. Penelitian selanjutnya diharapkan menambahkan faktor dan respon yang diteliti agar diperoleh area optimum dalam pembentukan tablet likuisolid meloksikam.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Dexa Medika yang telah memberikan bahan untuk penelitian ini.

Daftar Pustaka

[1] Sweetman SC. Martindale the complete drug reference. 6th Ed. United Kingdom: Pharmaceutical Press; 2009. 80-81
[2] Oliveira EFS, Azevedo RCP, Bonfilio R, Oliveira DB, Ribeiro GP, Araujo. Dissolution test optimization for meloxicam in the tablet pharmaceutical form. BJPS; 2009. 45 (1): 67-73.

[3] Wagh MP dan Patel JS. Biopharmaceutical classification system: scientific basis for biowaiver extensions. IJPPS; 2010. 2 (1): 12-19
[4] Sowmya C, Reddy CS, Anilkumar D, Amrutha V, Anusha AL. Liquisolid technique: a novel approach to enhance solubility and bioavailability of BCS III drugs. IRJP; 2012. 3 (7): 108-115
[5] Nagabandi VK, Ramarao T, Jayaveera KN. Novel approach to enhance bioavailability of poorly soluble drugs. IJPBS; 2011. 1 (3): 89-102
[6] Patel N. Liquisolid dosage system: a novel approach for dosage formulation. JPSBR; 2014. 4 (1): 125-130
[7] Gubbi S. and Jarag R. Liquisolid technique for enhancement of dissolution properties of bromhexine hydrochloride. RJPT; 2009. 2(2): 382 – 386.
[8] Hadisoewignyo L. Likuisolid: teknik pembuatan tablet untuk bahan obat tidak larut air. SJPDMA; 2012. 25 (2): 32-38
[9] Rowe RC, Sheskey PJ, dan Quinn ME Handbook of pharmaceutical excipients. 6th Ed. United Kingdom: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. 592-593
[10] Hadisoewignyo L, Dewi LP, Mellisa F dan Jojana T. Liquisolid technique for ibuprofen tablet. IRJP; 2013. 4(9): 123-127
[11] Rachdiati H, Hutagaol PR, dan Rosdiana E. Penentuan waktu kelarutan parasetamol pada uji disolusi. NKJ; 2008. 8 (1): 1-6.
[12] Aulton ME. Pharmaceutics the science of dosage form design. Second edition. London: Elsevier Science; 2002.
[13] Ohwoavworhwa FO, dan Adelakun TA. Some physical characteristics of microcrystalline cellulose obtained from raw cotton of *Cochlospermum planchonii*. JPR; 2002. 4(2): 501-507.
[14] Sabale PM, Grampurohit ND, Gaikwad DD, Gadhave MV, Shingade GM dan Shaik G. Liquisolid technique for enhancement of dissolution properties of fenofibrate. IJPSR; 2012. 3 (5): 1481-1486
[15] Babu, Subrahmanyam, Thimmasetty, Manavalan, dan Valliappan. Solubility of meloxicam in mixed solvent systems. EJP; 2007. 25: 23-28.